STUDIO DEL CROSS-TALK TRA CITOCHINE INFIAMMATORIE E PROGERINA IN CELLULE DA PROGERIA DI HUTCHINSON-GILFORD.

acronimo: CYTO-HGPS

Responsabile del progetto:
Giovanna Lattanzi
Primo ricercatore CNR
Istituto di Genetica Molecolare CNR unità di Bologna Bologna

Durata del progetto: 24 mesi.

Progetto presentato il: 16/07/2019

Abstract
La **Progeria di Hutchinson-Gilford (HGPS)** è una malattia genetica estremamente rara (prevalenza: 1 su 20 milioni) caratterizzata da invecchiamento accelerato e disturbi cardiovascolari associati ad alopecia, lipodistrofia generalizzata e osteolisi[1]. È causata da una mutazione del gene *LMNA* sul cromosoma 1 che porta all'accumulo di una prelamina A mutata farnesilata in modo permanente chiamata progerina[1]. Non esiste ancora una cura per l'HGPS e le sperimentazioni cliniche che avevano come obiettivo la riduzione della farnesilazione della progerina hanno mostrato un incremento medio di sopravvivenza di soli 1,6 anni nei pazienti trattati. È quindi di primaria importanza sviluppare nuove strategie per trattare o curare l'HGPS. A questo scopo è necessario capire quali sono i meccanismi che causano l'aumento di progerina nelle cellule HGPS con il passare degli anni del paziente. È stato infatti dimostrato ormai molti anni addietro che sebbene il difetto genico sia congenito, la progerina esercita i suoi effetti deleteri nelle cellule quando raggiunge una soglia di tossicità e soprattutto ad alto numero di replicazioni. Inoltre, cellule da pazienti più giovani hanno minori livelli di progerina e poche modificazioni del nucleo e della cromatina. Nostri dati recenti suggeriscono che fattori sistemici come le citochine siano implicati nella regolazione del livello di progerina sia in termini di espressione dell'RNA specifico (splicing alternativo patogenetico), sia in termini di accumulo di proteina. **Questo progetto ha lo scopo di verificare se l'interleuchina 6 e il TGFbeta 1 e 2 sono in grado di incrementare i livelli di progerina in cellule da pazienti HGPS e se viceversa l'inibizione di queste citochine riduce l'accumulo di progerina.** Per verificare le nostre ipotesi utilizzeremo anticorpi neutralizzanti umanizzati diretti contro il recettore solubile dell'interleuchina 6 o contro il TGFbeta2, rispettivamente. Questi anticorpi, qualora ne fosse provata l'efficacia, sarebbero già disponibili per un'evenetuale sperimentazione clinica perché vengono attualmente applicati nel trattamento dell'artrite reumatoide o di alcune disfunzioni renali.

Obiettivi specifici

1) Valutare se l'interleuchina 6 è in grado di favorire l'espressione di progerina in cellule HGPS e controllo e se questo ha una ricaduta su marcatori di senescenza.
2) Valutare se il TGFbeta 2 è in grado di favorire l'espressione di progerina in cellule HGPS e controllo e se questo ha una ricaduta su marcatori di senescenza.
3) Identificare il meccanismo mediante il quale le citochine influiscono sui livelli di progerina (effetto trascrizionale o stabilizzazione della proteina).
4) Valutare se la progerina è a sua volta in grado di stimolare la secrezione di citochine e in particolare di interleuchina 6 e TGFbeta2.
5) Identificare il meccanismo mediante il quale la progerina influisce sui livelli di citochine (effetto trascrizionale, stabilizzazione della proteina o aumento della secrezione).

Costo del progetto: **€ __50.000_**